

Rutiní kombinace duální protidestičkové léčby s inhibitory protonové pumpy – nevyléváme vaničku i s dítětem?

Jan Bultas, Debora Karetová

Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha

II. interní kardiologicko-angiologická klinika 1. LF UK, Praha

Antitrombotická léčba přináší zvýšené riziko krvácení, obávané je zejména krvácení do trávicího traktu. Často proto podáváme souběžně s protidestičkovou léčbou i inhibitory protonové pumpy (IPP), které riziko krvácení snižují. Jak práce sledující destičkové funkce, tak meta-analýzy klinických studií ukazují na nižší efekt protidestičkové léčby při komedikaci klopidoogrelu, kyseliny acetylsalicylové (ASA) či duální léčby s IPP. Při léčbě klopidoogrem je relativní shoda prací testujících agregabilitu trombocytů při léčbě metodami in vitro, že současné podání IPP snižuje bioaktivaci klopidoogrelu a stoupá podíl stále aktivních trombocytů při léčbě. Klinický význam těchto prací není dořešen. Meta-analýzy převážně observačních či post-hoc hodnocených studií ukazují významný nárůst závažných atherotrombotických příhod při současném podávání duální protidestičkové léčby s IPP. Nicméně jediná prospektivní kontrolovaná studie tento nále z nepotvrdila. Bohužel pro řadu výhrad ke studii (malá statistická síla, speciální léková forma aplikace klopidoogrelu s omeprazolem či enterosolventní forma ASA) nelze závěr o nevýznamnosti interakce obecně přijmout. Z právního hlediska stále platí varování regulačních orgánů před kombinací klopidoogrelu s IPP. Daleko méně se uvažuje o negativní interakci IPP s kyselinou acetylsalicylovou. Jak výrazně snížená dostupnost ASA při vzestupu pH v žaludku vlivem IPP, tak deacetylase ASA esterázami ve střevě výrazně omezují nabídku účinné acetylsalicylové kyseliny v cirkulaci, zejména v portálním oběhu. Pro význam snížení protidestičkového účinku ASA po podání IPP svědčí i výsledky retrospektivních analýz sekundárně preventivních studií u nemocných neléčených klopidoogrem, ale pouze ASA. Nárůst závažných vaskulárních příhod o více než 40 % u nemocných léčených ASA však bude nutno ověřit studiemi prospektivními. Neujasněná situace významu lékové interakce IPP s duální protidestičkovou léčbou by měla vést ke zdrženlivosti v plošné, rutiní aplikaci této komedikace u nemocných po akutních koronárních příhodách či koronárních intervencích.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, protidestičková léčba, klopidoogrel, kyselina acetylsalicylová, lékové interakce.

Routine combination of dual antiplatelet therapy with proton pump inhibitors – are we not throwing the baby out with the bath water?

Antithrombotic therapy involves an increased risk of bleeding, with gastrointestinal bleeding being particularly feared. Thus, antiplatelet therapy is often administered concurrently with proton pump inhibitors (PPIs) that reduce the risk of bleeding. Papers dealing with platelet functions as well as meta-analyses of clinical studies suggest a lower effect of antiplatelet therapy when clopidogrel, acetylsalicylic acid (ASA), or dual therapy are comedicated with PPIs. In terms of clopidogrel therapy, there is a relative consensus among papers testing platelet aggregability in treatments using in vitro methods that concurrent administration of PPIs reduces clopidogrel bioactivation and the proportion of constantly active platelets increases during treatment. The clinical significance of these papers remains unresolved. Meta-analyses of mostly observational or post-hoc evaluation studies reveal a significant increase in severe atherothrombotic events with concurrent administration of dual antiplatelet therapy and PPIs. However, the only prospective controlled study failed to confirm this finding. Unfortunately, due to a number of restrictions of the study (small statistical power, a special dosage form for the administration of clopidogrel with omeprazole, or an enterosolvent form of ASA), the conclusion on insignificance of the interaction cannot be generally accepted. From a legal perspective, the warning of regulatory bodies against the combination of clopidogrel and PPIs is still valid. Negative interaction of PPIs with acetylsalicylic acid is far less taken into consideration. Both a markedly reduced ASA availability with an increase in gastric pH due to PPIs and ASA deacetylation by intestinal esterases significantly limit the supply of effective acetylsalicylic acid in the circulation, particularly in the portal one. The significance of reduced antiplatelet effect of ASA following the administration of PPIs is also indicated by the results of retrospective analyses of secondary preventive studies in patients treated not with clopidogrel, but with ASA only. An increased rate of severe vascular events by more than 40% in patients treated with ASA will have to be confirmed in prospective studies. The unclear situation concerning the significance of the drug interaction between PPIs and dual antiplatelet therapy should lead to restraint in a widespread, routine use of this comedication in patients after acute coronary events or coronary interventions.

Key words: proton pump inhibitors, antiplatelet therapy, clopidogrel, acetylsalicylic acid, drug interactions.

Interv Akut Kardiolog 2013; 12(1): 34–41

Hippokratova zásada „*Primum nil nocere* – *Především v ničem neškodit*“, formulovaná před téměř dvěma a půl tisíciletím ve slavném díle Corpus Hippocraticum, zůstává platná i v současné době. Aktuální je o to více, čím častěji je výskyt jakékoli komplikace či nežádoucího účinku léčebného postupu před-

mětem soudní dohry. Obava z poškození nemocného je proto v nás hluboce zakořeněna. U nemocných s akutní koronární příhodou či po koronární intervenci je tato obava zejména aktuální, neboť tito nemocní představují nestabilní terén daný stresovou situací, postižením oběhu či komorbiditami při vyšším věku.

Je proto pochopitelné, že se snažíme omezit nežádoucí účinky farmakoterapie všemi prostředky. Zejména to platí pro farmakoterapii akutních stavů, která zasahuje do základních fyziologických stavů (tj. hemostázy a cirkulace) a která nevyhnutelně přináší zvýšené riziko komplikací.

V prevenci aterotrombotických komplikací přináší protidestičková a antikoagulační léčba, spolu s poklesem cévních příhod, také vyšší výskyt krvácení, zejména krvácení do zažívacího traktu. Na mnoha pracovištích se tak stalo pravidlem, že duální protidestičková léčba (většinou realizovaná kombinací acetylsalicylové kyseliny a klopido-grelu) je podávána pod clonou inhibitorů protonové pumpy (IPP). O pozitivním účinku této komedikace (termín vyhrazený pro podávání přídatného léku k omezení nežádoucího účinku léku primárního) není pochyb. Pokles krvácivých příhod do zažívacího traktu je asi o polovinu. Nepřipravujeme se však s poklesem rizika krvácení o významnou část antitrombotického účinku? Tedy „nevyléváme-li s vaničkou i dítě“?

Jinak řečeno, otázka zní „nesnižuje komedikace IPP k duální protidestičkové léčbě účinnost jedné či obou složek?“ Ve hře je nejen klopido-grel, kdy IPP mohou ovlivnit bioaktivaci, ale i ASA, kdy IPP významně snižují dostupnost při změně pH v žaludku.

Již řadu let je diskutována otázka zachování protidestičkového efektu **klopido-grelu** při komedikaci s IPP s klopido-grelem. Jak je všeobecně známo, klopido-grel je proléčivo, které musí být aktivováno izoenzymem CYP2C19 na aktivní metabolit (obrázek 1). Není-li tato reakce dostatečně rychlá, je příliš velký podíl klopido-grelu degradován esterázami a výsledná nabídka aktivního metabolitu – thiolového derivátu 2-oxo klopido-grelu – nedostatečná. Inhibitory protonové pumpy, zejména však omeprazol a esomeprazol, jsou významnými blokátory inkriminované oxidázy CYP2C19. Zpomalení bioaktivace vede k snížení

nabídky aktivního metabolitu a k oslabení farmakodynamického efektu klopido-grelu.

Obdobně mohou za snížením aktivity CYP2C19 stát genetické faktory, zejména přítomnost jedné či obou afunkčních alel (typ CYP2C19*2). Tento genotyp je v české populaci přítomen asi u čtvrtiny vyšetřených probandů (1). Vedle nedostatečné bioaktivace máme až 20% populace s aktivitou izoenzymu zvýšenou (CYP2C19*17), nositelé tohoto genotypu naopak aktivují klopido-grel zvýšeně. Pro dokreslení složitosti obrazu má klopido-grel i variabilní resorpci. Efluxní pumpa – glykoprotein P – rozhodující o míře vstřebání je rovněž polymorfní. Díky rozdílné resorpci se tak interindividuální rozdíly v dostupnosti klopido-grelu pohybují mezi 30 až 60%. Uvědomíme-li si, že jen na úrovni bioaktivace a resorpce klopido-grelu máme mozaiku kombinací – na jednom pólu genotyp s vysokou dostupností (při nízké aktivitě P-gp) a účinnou bioaktivací (při genotypu CYP2C19*17), na pólu druhém jedince s nízkou resorpcí a s bioaktivací nedostatečnou (např. při genotypu CYP2C19*2, ev.*3). Není proto divu, že výsledky analýz klinického významu interakce dávají nekonkluzivní výsledky. Nekonkluzivní i pro slabou statistickou sílu. Jen pro srovnání, studie prokazující 16–19% rozdíl efektu v obdobné indikaci, tj. studie TRITON-TIMI 38 a PLATO, byly provedeny na více než 12 tisících, resp. dokonce více než 18 tisících probandech při době sledování 6–12 měsíců. Ve srovnání s tím jediná kontrolovaná studie COGENT s necelými 4 tisíci probandy a s krátkou dobou sledování (medián byl 106 dnů) se jeví zcela insuficientní. Při – stran odpovědi na léčbu – nehomogenní populaci, bychom potřebovali

daleko větší kohortu nemocných. Nezbyvá proto než sáhnout po meta-analýzách.

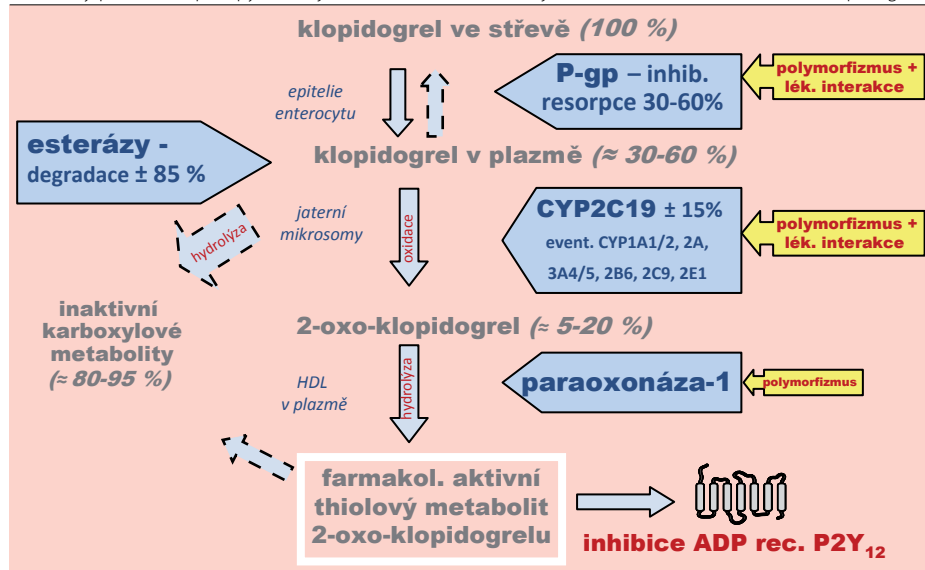
Dalším problémem je, že ani jeden z rozborů nebral v potaz potenciální interakci IPP s kyselinou acetylsalicylovou. Jak bude ukázáno, také v dostupnosti druhé složky duální protidestičkové léčby – **kyseliny acetylsalicylové** (ASA) – mohou být problémy. Právě IPP, snižující aciditu v žaludku, podstatně omezují resorpci ASA. Na interakci protidestičkové léčby s IPP se spolupodílí i ovlivnění resorpce ASA vlivem změny pH v žaludku. Není proto divu, že díky velmi složité situaci, stále nemáme validní odpověď na otázku dopadu IPP na zachování účinnosti duální antiagregační léčby. Tyto rozdíly bohužel dosavadní studie či meta-analýzy nerespektují. Výsledky klinických studií prováděných v rámci 3. fáze hodnocení je možno aplikovat na populaci, pro jednotlivce však platí omezení – lišíme se nejen farmakogenetickou výbavou, ale též souběžnou léčbou.

Problém uvedené lékové interakce je velmi aktuální, duální protidestičkovou léčbu užívá v ČR téměř 50 tisíc nemocných, z toho přibližně polovina současně s IPP. Při absolutním riziku závažné cévní příhody (např. typu MACE) v této skupině kolem 10 % ročně a snížení její incidence duální léčbou o 20 až 40 %, dojdeme k hodnotě jednoho až dvou tisíc odvrácených příhod v ČR ročně. Pokud bychom snížili současným podáváním IPP účinnost antitrombotické léčby, pak sice předejdeme řadě krvácivých komplikací, nicméně za cenu nárůstu úmrtí, koronárních a mozkových příhod řádově o stovky ročně.

I. Rozdílný postoj regulačních orgánů a odborné veřejnosti k významu interakce IPP a protidestičkových léků

Nejprve se podívejme, jak se k problému staví regulační orgány. Platí varování evropské agentury EMA z března 2010. „Black box“ upozorňující na riziko vzestupu výskytu cévních příhod při současném podávání IPP s klopido-grelem, byl z původního upozornění omezeného na omeprazol rozšířen na celou skupinu. Podobné a stále platné varování vydaly i další agentury – FDA, NICE či SÚKL. Souhrn informací o klopido-grelu (SPC přípravku Plavix) varuje pouze před současným podáváním omeprazolu a esomeprazolu. V kontrastu s tímto varováním, doporučené postupy (např. Guidelines ESC, 2011) tak přísně riziko nehodnotí, když uzavírají: „je nejisté, zda omeprazol snižuje účinnost klopido-grelu u nemocných s vysokým aterotrombotickým rizikem“ (2). Existuje tak jasné schizma, na jedné straně regulační orgány i výrobce varují před rizikem interakce, na straně druhé odborné společnosti se staví k problematice významu sniž-

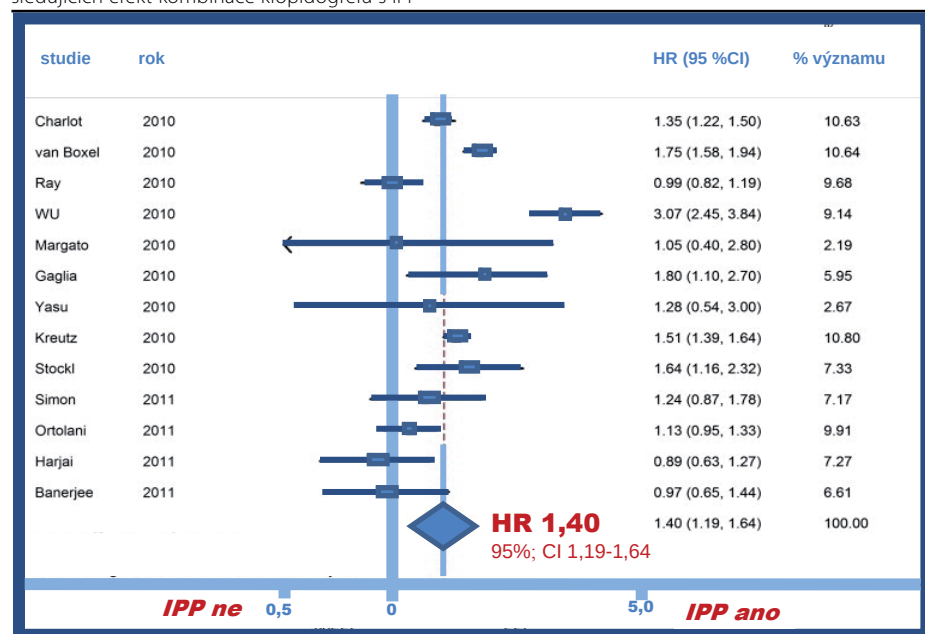
Obrázek 1. Resorpce a bioaktivace klopido-grelu. Na úrovni resorpce je výsledná dostupnost aktivního metabolitu ovlivněna polymorfismem a lékovými interakcemi transportního proteinu glykoproteinu P (P-gp), na úrovni bioaktivace pak zejména polymorfismem a lékovými interakcemi na úrovni izoenzymu CYP2C19. Při nižší aktivitě biokonverze na 2-oxo klopido-grel je větší část mateřské látky degradována esterázami. Inhibitory protonové pumpy inhibují aktivitu CYP2C19 a snižují nabídku aktivního metabolitu klopido-grelu



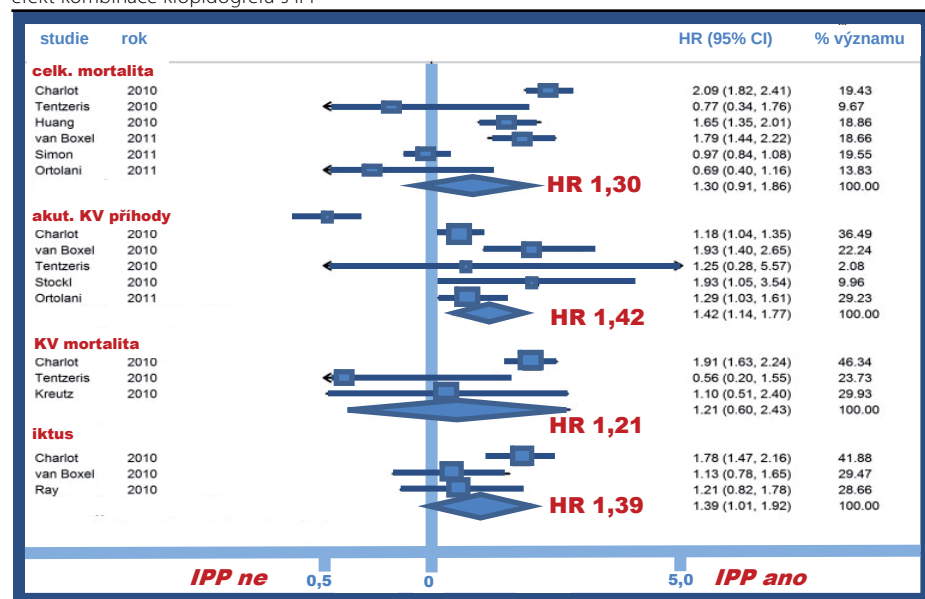
Tabulka 1. Interakce klopido­gre­lu (stan­dardní dávky a zdvo­je­né dávky) s ome­pra­zolem (po­da­ným sou­čas­ně a s 12hodinovým od­stupem) a s pan­to­pra­zolem. Sledová­na byla kon­cen­tra­ce ak­ti­vního me­ta­bo­li­tu, agre­ga­ce trom­bo­cytů po ADP a in­dex VASP-PRI

	studie 1	studie 2	studie 3	studie 4
výstup	klopido­gre­l 300/75 mg, ome­pra­zol 80 mg	klopido­gre­l 300/75 mg, ome­pra­zol 80 mg (apli­ka­ce v od­stu­pu 12 hod)	klopido­gre­l 600/150 mg, (dvo­jnásobná dáv­ka) ome­pra­zol 80 mg	klopido­gre­l 300/75 mg, pan­to­pra­zol 80 mg
snížení kon­cen­tra­ce ak­ti­vního me­ta­bo­li­tu klopido­gre­lu (%)	40	47	41	14
zvýšení maxi­mální agre­ga­ce trom­bo­cytů po ADP (%)	8,0	5,6	8,1	4,3
vzestup in­dexu VASP-PRI (%)	20,7	27,1	19,0	3,9

Obrázek 2a. Výskyt závažných cévních příhod (MACE) v meta-analýze provedených klinických studií sledujících efekt kombinace klopido­gre­lu s IPP



Obrázek 2b. Výskyt ostatních cévních příhod v meta-analýze provedených klinických studií sledujících efekt kombinace klopido­gre­lu s IPP



ní protidestičkového efektu skepticky. Shrňme tedy základní fakta pro i proti a podívejme se na případ­ná další vysvětlení uvedeného problému.

II. Studie s klopido­gre­lem a s duální protidestičkovou léčbou in vitro

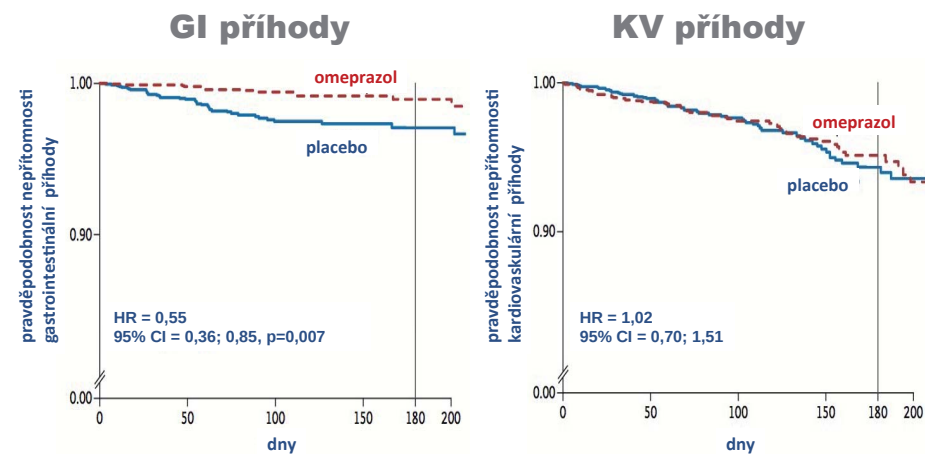
Desítky studií provedených při duální protides-

tičkové léčbě, které různými metodami (Verify-now, VASP-PRI, PFA 100 aj.) sledovaly aktivitu trombo­cytů in vitro, dokládají snížení inhibice trombo­cytů (tj. vysoký počet stále agregujících trombo­cytů) při komedikaci **klopido­gre­lu s IPP**. Tyto studie se v na­pro­sté většině shodují na poklesu antiagregačního efektu a dokládají též rozdílný inhibiční potenciál na bioaktivaci klopido­gre­lu jednotlivých IPP: ome­> esome-> lanozo-> panto->> rabeprazol (3–6). Obdobný výsledek, tj. snížení účinku při aplikaci **duální protidestičkové léčby** (klopido­gre­lu s ASA) po podání omeprazolu, dokládá recentní studie ja­pon­ských autorů (7). Testování agregability trombo­cytů v této studii ukazuje významně menší význam aplikace rabeprazolu a nulový efekt inhibitorů H2 receptorů. Z této řady studií je jistě nejvýznamnější randomizovaná, placebem kontrolovaná studie s překříženým podáváním testovaných léků, která vycházela z podnětu FDA (8). V kohortě téměř tří set zdravých dobrovolníků byl dvojitě zaslepenou randomizovanou formou testován efekt omeprazolu a pantoprazolu (oba léky v dávce 80 mg) na koncentraci aktivního metabolitu klopido­gre­lu a agregabilitu trombo­cytů po ADP a paralelně zjiš­ťovaná stanovením VASP-PRI. Studie měla čtyři části, všichni probandi prošli celou sadou. Testována byla standardní dávka klopido­gre­lu, standardní dávka klopido­gre­lu podaná 12 hodin před aplikací omeprazolu, dvojnásobná dávka klopido­gre­lu a záměna omeprazolu za pantoprazol. Všechny hodnoty byly porovnávány s léčbou klopido­gre­lem bez IPP (ta­bulka 1). Výsledky ukazují konzistentní pokles efektu klopido­gre­lu v kombinaci s omeprazolem ve všech skupinách doložený jak snížením koncentrace ak­ti­vního metabolitu, tak vzestupem reaktivity trombo­cytů in vitro. Zvýšení dávky, ani asymetrické podání obou léků nevedlo k úpravě stavu. Pantoprazol naopak ovlivnil aktivitu klopido­gre­lu minimálně.

Nicméně ne všechny studie potvrzují nižší interakční potenciál pantoprazolu. Recentní studie sledující efekt komedikace klopido­gre­lu s pan­to­pra­zolem při multifaktoriální analýze u nemocných po infarktu myokardu dokládá, že též pantoprazol zvyšuje agregabilitu trombo­cytů (9). Tato studie je navíc cenná tím, že sledovala interindividuální far­makogenetické rozdíly a v obou skupinách byl stej­ný výskyt osob s problematickou bioaktivací klo­pi­do­gre­lu (určovaná přítomností alel CYP2C19*2).

Shrňme-li, pak studie sledující problematiku interakce klopido­gre­lu s IPP sledováním terapeu­tické odpovědi **in vitro** se shodují v následujících závěrech: Inhibitory protonové pumpy, zejména však omeprazol inhibují bioaktivaci klopido­gre­lu s výsledným dopadem na vzestup aktivity trombo­cytů při léčbě. Efekt byl doložen jak při mo­noterapii klopido­gre­lem, tak při jeho kombinaci

Obrázek 3. Srovnání efektu duální léčby klopido-grel/ASA a klopido-grelu/ASA v kombinaci s omeprazolem ve studii COGENT. Nenalezen rozdíl v incidenci aterotrombotických příhod při snížení výskytu příhod gastrointestinálních. Užití specifické lékové formy (tablet s opožděným uvolněním IPP) a enterosolventních tablet ASA, nedostatečná statistická síla studie a další výhrady činí závěry obtížně interpretovatelné



s ASA. Podle výsledků agregability in vitro některé studie porovnávající význam interakce nacházejí rozdíly mezi jednotlivými IPP, v jiných rozdíl není doložen. V podskupinách osob dle farmakogenetických rozdílů v bioaktivaci klopido-grelu, tj. dle přítomnosti alel s aktivací sníženou – CYP2C19*2 a CYP2C19*3 či zvýšenou – CYP2C19*17, nebyl význam interakce systematicky studován.

III. Klinické prognostické studie s klopido-grelem či s duální protidestičkovou léčbou

Položíme-li si otázku, zda je interakce klopido-grelu s IPP klinicky významná, odpověď je složitější. Vezmeme-li recentní nejrozsáhlejší meta-analýzu, která analyzovala 32 studií (23 studií kohortových, 5 typu case-control a 4 studie randomizované) s téměř 160 tisíci nemocných, pak kombinace IPP s klopido-grelem významně zvýšila výskyt závažných cévních příhod typu MACE o 40% ($p < 0,001$) a akutních koronárních příhod o 42% ($p < 0,001$) (10). Statisticky nevýznamný byl pokles kardiovaskulární mortality o 21%, trombózy ve stentu o 52% a celkové mortality o 30% (obrázek 2a, 2b). Nebyl pozorován rozdíl mezi jednotlivými IPP (omeprazolem, esomeprazolem, pantoprazolem, lansoprazolem a rabeprazolem). I když byla analýza směřována na interakci IPP s klopido-grelem, naprostá většina nemocných byla léčena duální protidestičkovou léčbou, tedy mohlo se jednat i o interakci s ASA.

Tato nejrozsáhlejší meta-analýza má řadu nedostatků. Asi nejvýznamnější je, že pouze 4 studie byly randomizované (z nich 3 byly hodnocené až post-hoc), ostatní studie byly retrospektivní, zpravidla založené na analýze registrů. Uvedení studie, jako randomizované, budí dojem, že její význam je větší, tj. že randomizace se týkala IPP. Nikoli, randomizace se týkala ve třech případech klopido-grelu, tedy sledování efektu IPP se význam-

ně neliší od studií kohortových. Pouze v jedné studii se randomizace týkala IPP. Při samostatném hodnocení těchto „randomizovaných“ studií nebyl pozorován negativní výsledek sledované komedikace. Avšak i tyto studie, tři analyzované post-hoc, měly řadu slabin. Předně podávání IPP trvalo jen po variabilní období během sledování, zařazení byli nemocní s alespoň jednou dávkou IPP předepsanou během studie (11, 12). Druhou výtkou je, že nebyl sledován vliv farmakogenetiky. Posledním nedostatkem je nedostatečná statistická síla studií ani při jejich meta-analýze.

Podívejme se kriticky i na jedinou prospektivní randomizovanou studii specificky navrženou k objasnění významu diskutované lékové interakce – studii COGENT (13). V ní nemocní, léčení v rámci sekundární prevence, byli náhodně začleněni do větve klopido-grelové + ASA či do větve s léčbou doplněnou o 20 mg omeprazolu. Tato studie doložila nižší výskyt gastrointestinálních příhod o téměř polovinu – HR = 0,55, 95% CI = 0,36 až 0,85, $p = 0,007$ bez nárůstu kardiovaskulárních příhod – HR = 1,02, 95% CI = 0,70 až 1,51 ve větvi randomizované dedikované k léčbě kombinací omeprazol/klopido-grel (obrázek 3). Výsledek této studie je všeobecně znám a je hlavním pilířem, na kterém stojí obhajoba nevýznamnosti lékové interakce IPP a klopido-grelu. Nicméně řada skutečností stojí v cestě obecnému přijetí výsledku. Předně, ve studii byla firmou COGENTUS Pharm. užita specificky vyvinutá forma tablety s asymetrickým uvolňováním omeprazolu, ten byl uvolněn se zhruba 12hodinovým posunem. Díky tomu nelze vyloučit, že negativní nález mohl být ovlivněn pozdním uvolněním inhibitoru bioaktivity klopido-grelu. Resp. lze si představit, že klopido-grel mohl být v době uvolnění omeprazolu již konvertován izoenzymem CYP2C19 na 2-oxo klopido-grel a interakce se neuplatnila. Druhá námitka vychází z užití

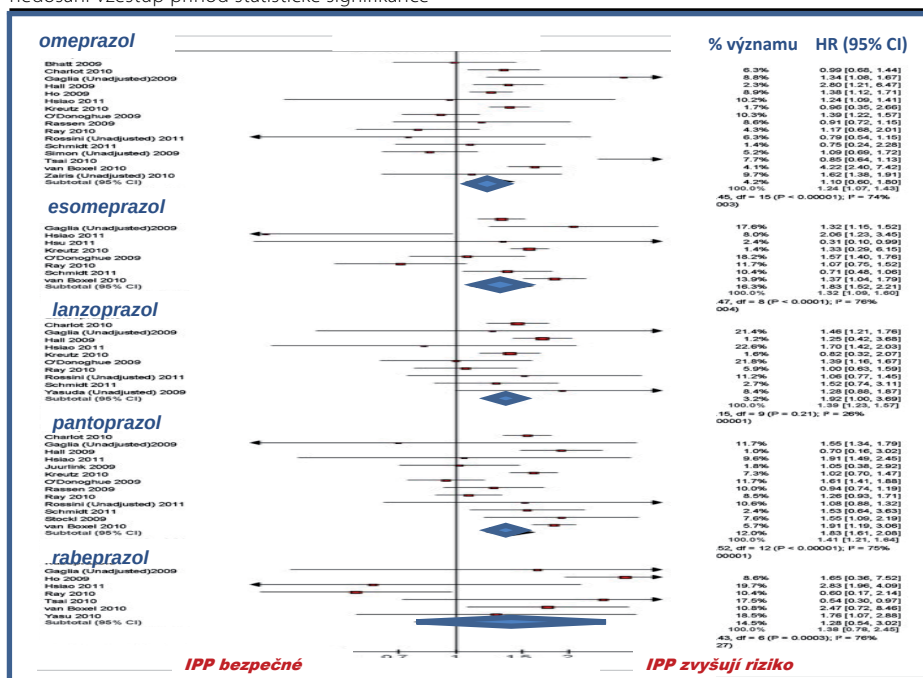
lékové formy kyseliny acetylsalicylové. Ve studii COGENT byla podávána ASA ve formě enterosolventních tablet. Jak bude podrobněji probráno níže, v této formě se ASA velmi špatně resorbuje (14). Případná interakce IPP s ASA se tak nemohla uplatnit. Konečně třetí výhradou je velmi malá statistická síla studie k zodpovězení dané otázky. Díky finančním problémům sponzora studie, byla studie předčasně ukončena. Tak nebylo docíleno předpokládaného počtu zúčastněných nemocných, studie trvala krátce (průměrná doba sledování 133 dnů, medián 106 dnů) a do závěrečné analýzy – díky rychlému ukončení studie – nebyly vyhodnoceny všechny hlášené kardiovaskulární příhody. To, spolu s malým počtem kardiovaskulárních komplikací (KV mortalita, IM, ischemický iktus a nutnost revascularizace), přispívá nárůstu aterotrombotických příhod téměř o polovinu, který mohl zůstat – díky slabé statistické síle studie – neodhalen. Shrneme-li, pak jako hlavní argument pro nevýznamnost interakce IPP-klopido-grel studie COGENT rozhodně sloužit nemůže. Uvážíme-li, že k průkazu snížení účinnosti duální protidestičkové léčby při přidání IPP o relativních 50%, neboli absolutní 1%, bude nutno mít ve studii nejméně 20 tisíc nemocných sledovaných 6–12 měsíců po akutní koronární příhodě, je nepravděpodobné, že takováto randomizovaná studie bude kdy realizována.

IV. Do jaké míry se lze vyhnout riziku lékové interakce výběrem IPP?

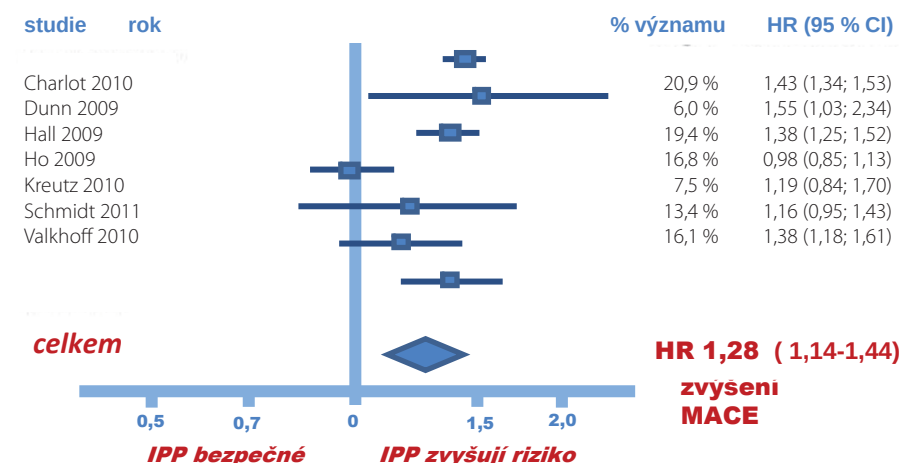
Jak bylo uvedeno, studie sledující ovlivnění destičkových funkcí klopido-grelem či kombinací klopido-grelu s ASA inhibitory protonové pumpy, ve kterých byla stanovována aktivita trombocytů při léčbě in vitro, ukázaly rozdíly mezi jednotlivými molekulami. Na jednom pólu stál omeprazol, na druhém rabeprazol. Jsou však tyto rozdíly významné klinicky?

Odpověď může dát čerstvá retrospektivní meta-analýza 32 studií s více než 222 tisíci nemocných léčených duální protidestičkovou léčbou na bázi klopido-grelu, ev. pouze klopido-grelem v monoterapii (15). Tato zatím nejrozsáhlejší analýza doložila, že mezi jednotlivými IPP – s možnou výjimkou rabeprazolu – není významnější rozdíl v negativním ovlivnění výskytu kardiovaskulárních příhod (obrázek 4). Omeprazol zvýšil riziko o 24% (HR = 1,24, 95% CI = 1,07 až 1,43, $p = 0,003$), esomeprazol (tedy aktivní stereoizomer omeprazolu) o 32% (HR = 1,32, 95% CI = 1,09 až 1,60, $p = 0,004$), lansoprazol o 39% (HR = 1,39, 95% CI = 1,23 až 1,57, $p = 0,00001$) a pantoprazol o 41% (HR = 1,41, 95% CI = 1,21 až 1,64, $p = 0,00001$). Pouze rabeprazol neovlivnil příhody statisticky významně (HR = 1,38, 95% CI = 0,78 až 2,45, $p = 0,27$). Při porovnání významu

Obrázek 4. Meta-analýza dopadu jednotlivých IPP na výskyt závažných cévních příhod typu MACE v dostupných klinických studiích s klopidoogrelem, resp. v rozhodující míře s kombinací klopidoogrel/ASA. Není pozorován rozdíl mezi jednotlivými IPP, u všech byl pozorována zvýšená incidence, pouze u rabeprazolu nedošlo k vzestupu příhod statistické significance



Obrázek 5. Výskyt závažných KV příhod (MACE) v meta-analýze sekundárně preventivních klinických studií bez užití klopidoogrelu, zpravidla podávána ASA. Sledován účinek komedikace IPP



jednotlivých IPP nebyly pozorovány významné rozdíly mezi molekulami. Je tedy nepravděpodobné, že by výběr konkrétního IPP ovlivnil pozitivně výskyt kardiovaskulárních příhod v rámci duální protidestičkové léčby či monoterapie klopidoogrelem.

V. Lze snížit riziko interakce IPP s duální protidestičkovou léčbou volbou jiného antagonisty ADP receptorů?

Vzhledem k tomu, že problematika případné interakce klopidoogrelu s IPP se objevuje po zahájení klinického hodnocení 3. fáze **prasugrelu** (studie TRITON-TIMI 38) a **tikagreloru** (studie PLATO), jsou i zde získaná data retrospektivní. Pouze jedna studie, sledující efekt prasugrelu v kombinaci s ASA ve vztahu k podávání IPP u nemocných s akutními

koronárními příhodami, sledovala aktivitu trombocytů při léčbě světelnou agregometrií (16). I když byl medián i průměr stále agregujících destiček při léčbě IPP vyšší, rozdíly byly malé a nedosáhly významnosti. K podobnému závěru došla retrospektivní analýza studie PRINCIPLE-TIMI 44 (11). Komedikace IPP s 600 mg klopidoogrelu vedla za 6 hodin po podání k významnému snížení počtu inhibovaných trombocytů téměř na polovinu, zatímco po 60 mg prasugrelu byl rozdíl nevýznamný. Při sledování dopadu tohoto rozdílu na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu ve studii TRITON-TIMI 38 nebyl zjištěn rozdíl při aplikaci IPP s prasugrelem (v kombinaci s ASA). Nutno dodat, že nebyl zjištěn rozdíl ani ve větvi klopidoogrelové.

K obdobným závěrům dospěla post-hoc analýza studie PLATO, resp. podstudie PLATELET

s **tikagrelorem** (17). Aplikace IPP neovlivnila farmakodynamické vlastnosti tikagreloru (pravděpodobně podávaného v kombinaci s ASA) při sledování destičkových funkcí při léčbě pomocí indexu fosforylace VASP-PRI. Poměr fosforylovaného a defosforylovaného proteinu VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) je specifickým ukazatelem účinku inhibitorů destičkových receptorů pro ADP, mnoho však neříká o antiagregačním efektu ASA. I když nebylo pozorováno níže uvedené ovlivnění farmakologického účinku tikagreloru ve studii in vitro, překvapením byl významný nárůst vaskulárních příhod typu MACE (KV mortalita, IM a iktus) při komedikaci s IPP v obou větvích studie PLATO (18). Ve skupině klopidoogrelové činil vzestup 20%, v tikagrelorové 24%. Nabízí se nejméně dvojí vysvětlení tohoto pozorování. Prvým je přijetí předpokladu, že podávání IPP je indikováno u „rizikovější“ populace a díky tomu je tato skupina zatížena nárůstem kardiovaskulárních komplikací. Slabým místem tohoto vysvětlení je vyšší incidence právě kardiovaskulárních komplikací a nikoli komplikací nevaskulárních. Jako druhá možnost vysvětlující nárůst právě aterosklerotických příhod je skutečně ovlivnění protidestičkového účinku duální léčby. Vzhledem k tomu, že farmakodynamický efekt tikagreloru nebyl IPP ovlivněn (doloženo uvedenými výsledky post-hoc analýzy podstudie PLATELET), vyvstává otázka, zda IPP neinhibovaly efekt druhé složky – tedy kyseliny acetylsalicylové.

VI. Dopad podávání IPP v sekundárně preventivních studiích, kdy nebyl užít klopidoogrel

Postavili-li jsme otázku, zda IPP neinhibují efekt protidestičkové léčby také i jiným mechanismem než zásahem do bioaktivity klopidoogrelu, je nutno zjistit, zda IPP ovlivňují léčbu ostatními protidestičkovými léky či zda samy o sobě nezvyšují zatím nejasným mechanismem výskyt vaskulárních příhod. K dispozici máme nedávnou meta-analýzu sedmi sekundárně preventivních observačních studií, ve kterých **nebyl** užít klopidoogrel (15). Retrospektivní analýza dat od téměř 100 tisíc nemocných léčených v rozhodující většině ASA (z více než 90%) ukazuje významný nárůst výskytu závažných příhod typu MACE o 28% (HR = 1,28, 95% CI = 1,14 až 1,44, p=0,0003) (obrázek 5). K dosažení přijatelné homogenity plánu studií byla jedna heterogenní studie vyřazena, nárůst vaskulárních příhod (nikoli však příhod nevaskulárních) byl ještě výraznější, vzestup činil téměř 40% (HR = 1,39, 95% CI = 1,32 až 1,46).

Při interpretaci tohoto nálezu zatím nemáme možnost zjistit, zda samotné IPP ovlivňují mortalitu/morbiditu nezávisle na podávání protidestičkové léčby. Takováto data k dispozici nejsou.

Diskutovaná analýza Kwoka, a spol. byla provedena u nemocných léčených v rámci sekundární prevence ICHS, při dohledání dat jednotlivých studií byla populace léčena v rozhodující míře ASA. Skutečnost, že došlo ke specifickému nárůstu právě aterotrombotických komplikací, svědčí pro vzestup trombotické pohotovosti. Pro domněnku, že by IPP specificky aktivovaly primární hemostázu, nemáme žádnou podporu. Daleko pravděpodobnější tak je předpoklad, že IPP snižují protidestičkový efekt kyseliny acetylsalicylové.

VII. Interakce kyseliny acetylsalicylové s inhibitory protonové pumpy – mechanismus

Jak bylo uvedeno, ve studii PLATO byl pozorován významný nárůst trombotických příhod nejen ve skupině léčené klopido-grelem v kombinaci s ASA, ale též léčené tikagrelorem v kombinaci s ASA při komedikaci s IPP. Pro interakci tikagreloru s IPP není přitom žádný známý důvod. Podávání IPP (při retrospektivní analýze) vedlo u nemocných léčených v rámci sekundární prevence z antitrombotik samotnou ASA rovněž k vzestupu cerebro- i kardiovaskulárních příhod. Společným jmenovatelem pro obě pozorování se nabízí interakce IPP s kyselinou acetylsalicylovou.

O této interakci se zatím mnoho neuvažovalo, nicméně již principy známé z obecné farmakologie mechanismus interakce vysvětlují. Hydrofilní látky přestupují lipofilní membrány daleko lépe v nedisociovaném stavu. Stupeň disociace stanovuje Henderson-Hasselbachova rovnice ($\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$).

činnou je zde disociační konstanta, která vyjadřuje pH, při kterém je 50% látky disociováno a schopno přechodu přes membránu. Poklesem či vzestupem pH o jednu jednotku klesá či stoupá disociace o řád a ve stejném poměru se mění resorpce.

Kyselina acetylsalicylová je hydrofilní slabou kyselinou s disociační konstantou $\text{pK} = 3,5$. Její resorpce je tak vázána na kyselé prostředí, tj. pH nižší než 3,5, jaké je za fyziologických poměrů v žaludku a v proximálním duodenu. Stoupne-li pH žaludku nad 3,5 disociuje vodík z karboxylové skupiny kyseliny $[\text{HA} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{A}^-]$ a molekula ASA ve formě aniontu se již, jak dokládá řada prací, resorbuje jen **omezeně, pomalu** a velmi **variabilně** (19, 20). Podání IPP vede k vzestupu pH v žaludku na hodnoty kolem 4–6, tedy nad kritickou hodnotu danou disociační konstantou $\text{pK} 3,5$ (21). Za těchto podmínek dosažitelnost a tak i expozice ASA výrazně klesá. Při užívání nízkých dávek ASA, jak je tomu v indikaci protidestičkového působení, je nabídka ASA k acylaci katalytického místa COX-1 v trombocyту nedostatečná (22). Snižování dostupnosti ASA není pro IPP specifická, také řada jiných léčiv se vstřebává při vzestupu pH nedostatečně, jedná se tedy o obecný fenomén (23).

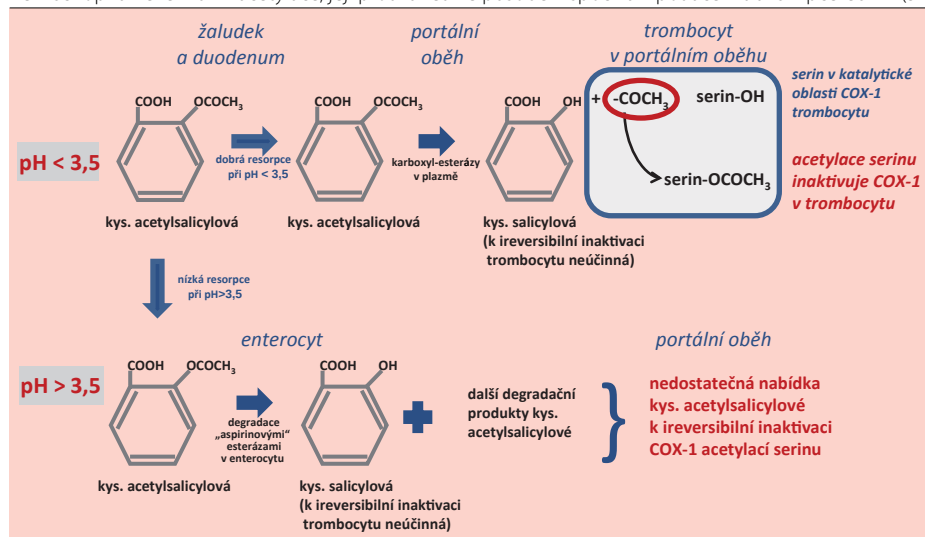
Druhým důvodem k selhání efektu ASA při snížení její resorpce v žaludku a proximálním duodenu je její **degradace „aspirinovými esterázami“ ve střevě**. Komplex esteráz inaktivuje ASA dříve, než dosáhne presystémové (portální) či systémové cirkulace (24). Tyto metabolity, z nichž nejvýznamnější je kyselina salicylová, nejsou již schopny ireverzibilní blokády COX-1 (obrázek 6). Acetylsalicylová kyselina působí acetylací hyd-

roxylové skupiny aminokyseliny serinu v pozici 529, čímž je prostorově zamezeno kyselině arachidonové proniknout do katalytického místa COX-1 a transformovat se na prostaglandiny G2 a H2, prekuzory TXA2 a PGI2. Při degradaci acetylsalicylové kyseliny deacetylací na salicylovou kyselinu (která je již stran inaktivace trombocyту insuficientní), je nabídka vlastní ASA v portálním oběhu nízká a nemusí být dostatečná k zabezpečení protidestičkového účinku (25). Snižování dostupnosti ASA se klinicky uplatní zejména při zvýšeném obrátu trombocyту (např. u diabetiků či u akutních stavů) či např. u obězních nemocných (26, 27).

Třetím důvodem, který se může podílet na snížení účinku ASA, je **pomalá** resorpce v alkalickém prostředí. Vstřebávání v distální části trávicího traktu nejen, že je výrazně omezeno, ale je nevýhodné i pro jeho pomalost. Cyklo-oxygenáza-1 je enzym, který katalyzuje jak syntézu TXA2, tak syntézu prostaglandinů, zejména vazodilatačně a proagregačně působícího prostacyklinu. Dlouhodobý útlum biosyntézy prostacyklinu je nevýhodný. Resorpce ASA trvá v kyselém prostředí jen desítky minut, plazmatický poločas je 20 minut, takže útlum syntézy prostacyklinu při vstřebávání ASA v žaludku je krátký, endotelie – jako jaderná buňka – rychle COX-1 resyntetizuje. Protáhne-li se ve střevě resorpce na 5–10 hodin, dochází k nevýhodně dlouhé inhibici COX-1 v endoteliích a k nežádoucímu útlumu syntézy prostacyklinu. Připravíme se tak o výhodu rychlé regenerace COX-1 v endoteliích a neschopnost regenerace v trombocyту při ireverzibilní inhibici COX-1. Navíc je doložen nedostatečný efekt subterapeutické koncentrace ASA v plazmě na účinnost inhibice COX-1 v trombocyту. Pomalá resorpce po podání enterosolventních tablet byla opakovaně doložena ve studiích in vitro (28). Není však dostupná žádná práce sledující dopad aplikace IPP na ireverzibilní inhibici katalytického místa COX-1 v trombocytech po standardní dávce ASA. Obdobně nemáme doklad, že by ASA v enterosolventních tabletách příznivě ovlivnila morbiditu a mortalitu. Sekundární preventivní studie byly prováděny s nemodifikovanými či pufovanými tabletami ASA. Efekt komedikace ASA s IPP na prognostické ukazatele nebyl prospektivně rovněž sledován.

Vzhledem k tomu, že IPP jsou substráty izoenzymu CYP2C19 (tato oxidáza je degraduje), je jejich účinek významně ovlivněn polymorfizmem CYP2C19*2, resp. CYP2C19*1. Rozdíly v interindividuální expozici (AUC) při aplikaci inhibitorů protonové pumpy mohou být více než řádově vyšší v závislosti na genetické výbavě (29). Můžeme tak předpokládat, že by se tak mohl polymorfismus s nízkou aktivitou izoenzymu CYP2C19 uplatnit nejen při snížení bioaktivity klopido-grelu, ale též

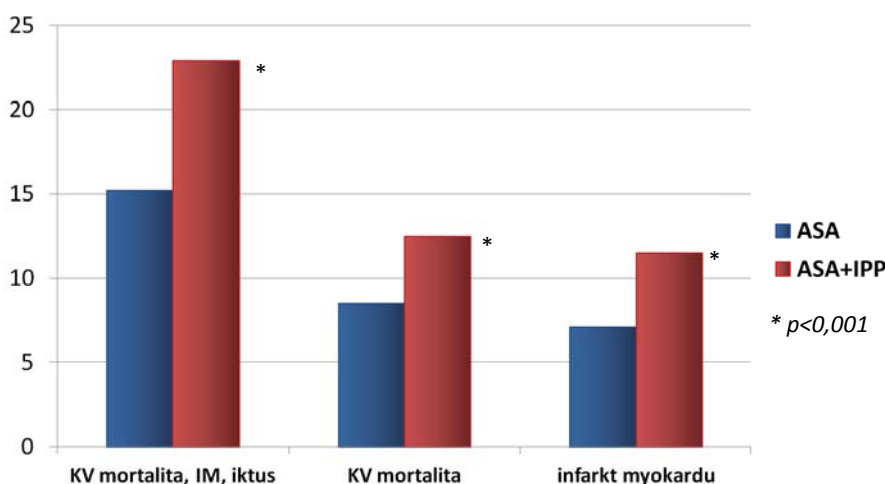
Obrázek 6. Mechanismus ireverzibilní inaktivace COX-1 v trombocyту v závislosti na resorpci či degradaci ASA při různém pH v žaludku. Principem protidestičkového působení ASA je ireverzibilní inaktivace katalytického místa COX-1 acetylací serinu a zabránění konverzi kyseliny arachidonové na prostaglandiny H2 a G2, prekuzory tromboxanu A2. Při $\text{pH} < 3,5$ je resorpce ASA v žaludku dobrá a v portálním oběhu je dostatečná nabídka ASA pro inaktivaci COX-1 acetylací serinu. Při $\text{pH} > 3,5$ je resorpce ASA minimální, většina podaného léčiva je ve střevě střešní degradována „aspirinovými esterázami“ na kyselinu salicylovou. Ta již není schopna ireverzibilní acetylce, její protizánětlivé působení spočívá v potlačení transkripce COX-2 (32)



Tabulka 2. Dopad komedikace ASA s IPP na mortalitně/morbiditní ukazatele při retrospektivní analýze registru sekundární prevence při hodnocení Coxovým modelem rizika. Patrné je zvýšení relativního rizika „velkých příhod“ o 46 % a absolutního rizika o 7,7 % v podskupině léčené vedle ASA též IPP

výstup	ASA	ASA+IPP	HR (95%CI)	hodnota P
KV mort., IM, iktus	15,2 %	22,9 %	1,46 (1,33–1,61)	< 0,001
KV mortalita	8,5 %	12,5 %	1,71 (1,51–1,92)	< 0,001
infarkt myokardu	7,1 %	11,5 %	1,39 (1,2–1,62)	< 0,001

Obrázek 7. Význam komedikace ASA s IPP na mortalitně/morbiditní ukazatele při retrospektivní analýze registru nemocných po IM z Dánského národního registru během prvních 12 měsíců po příhodě. Je patrná významně vyšší incidence sledovaných aterosklerotických příhod typu MACE ve skupině léčené současně IPP. Analyzována pouze podskupina nemocných neléčená klopido-grelem ani jinými inhibitory ADP receptorů



na zvýšení expozice IPP s významně vyšším vzestupem pH a tak výrazněji snížené resorpci ASA.

Podíváme-li se na klinický význam interakce ASA s IPP, není k dispozici žádná kontrolovaná studie. Máme však dostupné výsledky retrospektivní analýzy Dánského národního registru nemocných u téměř dvaceti tisíc nemocných po překonaném infarktu myokardu (30). Tito nemocní byli léčeni 75 mg ASA, ale žádným dalším protidestičkovým lékem, tedy ani klopido-grelem. Během 12 měsíců trvajících sledování se u 16,9 % probandů vyskytly závažné vaskulární příhody (KV mortalita, IM či iktus), celkem bylo příhod 3 366, tedy dostatek pro podskupinovou analýzu. Inhibitory protonové pumpy užívalo 4 306 nemocných (21,6 %) a inhibitory H2 receptorů 661 (3,3 %) pacientů. Ve skupině léčené ASA v kombinaci s IPP se objevilo 987 (22,9 %) příhod typu MACE, ve skupině neléčené IPP se těchto komplikací objevilo 2 378 (15,2 %). Při analýze rizika Coxovým modelem byl doložen vzestup kardiiovaskulárního rizika o 46 % (HR = 1,46, 95 % CI = 1,33 až 1,61, $p < 0,001$). Výskyt jednotlivých příhod uveden v tabulce (tabulka 2 a obrázek 7).

Analýza Dánského národního registru je zatím prvou větší prací sledující vztah kyseliny acetylsalicylové k inhibitorům protonové pumpy. Robustností – stran sledovaných osob i zaznamenaných kardiiovaskulárních příhod – je studie dostatečná. Problematická však je retrospektivita analýzy. Pozorování tak bude zcela jistě nutno

doplnit studií prospektivní randomizovanou. Zatím v centrálním registru klinických studií není žádná obdobná studie avizována.

Shrme-li, pak existují důvody pro negativní dopad aplikace IPP s ASA, minimálně je doložena změna farmakokinetiky ASA a zásadní snížení její dosažitelnosti při ovlivnění pH v žaludku. Pro možný klinický význam svědčí zatím nejméně jedna retrospektivní práce dokládající vzestup závažných kardiiovaskulárních příhod u nemocných léčených v rámci sekundární prevence. Navíc předpokládaný klinický význam podporuje ještě jedna recentní práce: interakcí ASA a IPP bychom mohli velmi elegantně vysvětlit výše zmíněný nárůst vaskulárních příhod o 24 % při kombinaci duální léčby ASA/tikagrelor s IPP ve studii PLATO (18). Aktivita tikagreloru přitom tangována inhibitorem protonové pumpy nebyla, index VASP se komedikací s IPP nezměnil.

VIII. Jak zvýšit bezpečnost a přitom zachovat účinnost protidestičkové léčby?

Podívejme se nejprve na fakta:

1) Je velmi pravděpodobné, že IPP snižují účinnost duální protidestičkové léčby klopido-grel/ASA. Studie in vitro se v tomto bodě shodují. Na jedné straně je inhibována bioaktivace klopido-grelu izoenzymem CYP2C19, na straně druhé je snížena dostupnost ASA. Meta-analýzy svědčí pro klinický význam této interakce, není pouze doloženo, inhi-

bice, které z obou složek je významnější. Rutinní aplikace IPP s duální protidestičkovou léčbou tak je – stran zachování antiagregačního efektu – zatížena významným rizikem poklesu efektu. O zvýšení bezpečnosti, tj. poklesu rizika krvácení do zažívacího traktu po přidání IPP není pochyb. Nutno jen obě rizika u konkrétního nemocného porovnat.

2) Ač in vitro je doložen rozdíl mezi IPP, výsledky retrospektivních analýz klinických studií pro rozdíly v interakčním potenciálu IPP s klopido-grelem (na úrovni bioaktivace) nespovídají. Výhodnost záměny omeprazolu za jiné IPP není dostatečně podložena.

3) U nových inhibitorů ADP receptorů (tikagrelor, prasugrel) není interakce s IPP pozorována. Jejich kombinace s IPP je bezpečná. Jinak tomu však může být při současném podání IPP s duální léčbou tikagrelor/ASA. Zde retrospektivní analýza studie PLATO ukazuje vzestup aterosklerotických komplikací, zdá se, že na vině může být ASA.

Předložená data i platná doporučení se shodují, že **rutinní** podávání inhibitoru protonové pumpy k duální léčbě klopido-grel/ASA osobám bez specifikace rizika krvácení není indikováno. Plošné podávání nemá oporu v doporučených postupech a též si musíme být vědomi, že po forenzní stránce stále zůstává v platnosti „black box“ EMA i FDA upozorňující na významné riziko komedikace klopido-grelu s omeprazolem (resp. i s ostatními IPP) na zvýšení rizika kardiiovaskulárních příhod.

Jiná je situace u nemocných s **vysokým rizikem krvácení**, tj. u nemocných starších, u žen, s anamnézou krvácení, s renální insuficiencí, s hypertenzí, event. s vysokým skóre CRUSADE (kalkulátor viz <http://www.crusadebleedingscore.org/>). Zde je možno volit několik postupů: Při **nízkém riziku aterosklerotické příhody**, tj. u nemocných s nevelkým aterosklerotickým postižením, bez anamnézy trombotické příhody, u nemocných se stabilizovanými formami ICHS a s elektivními výkony, je možno ponechat klopido-grel/ASA a snížit riziko krvácení inhibitory H2 receptorů či IPP (optimálně rabeprazolem či pantoprazolem) (obrázek 8). Při doložené přítomnosti *Helicobacter pylori* je vhodná eradikace infekce.

Naopak u nemocných s **vysokým rizikem aterosklerotické příhody**, tj. s aterosklerotickým postižením více systémů, s anamnézou opakovaných příhod, u diabetiků, při průkazu opakovaně vysoké aktivity destiček při léčbě či s vysokým skóre GRACE (kalkulátor viz <http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/>), je výhodnější indikovat nové spolehlivější inhibitory ADP receptorů – tikagrelor či prasugrel. Jejich účinek je při kombi-

Obrázek 8. Výběr optimálního inhibitoru ADP rec. P2Y₁₂ a indikace profylaktické antiulcerózní léčby podle rizika trombotické komplikace a rizika krvácení



naci s IPP zachován. Takovýto postup, navržený pro britské podmínky a adoptovaný v doporučeních NICE, je z řady pohledů racionální (31). Potenciální interakci ASA s IPP zatím neřešíme.

Závěrem bych chtěl zdůraznit, že v současné době nelze dát odpověď na všechny otázky, nic méně tento přehled ukazuje, že řada problémů stran duální protidestičkové léčby a jejich kombinace s IPP je stále otevřených a řada nových problémů vyvstává. Mezi otevřené problémy jistě patří riziko snížené farmakodynamické odpovědi klopidogrelu při jeho nedostatečné bioaktivaci. Minimálně to platí při sledování aktivity trombocytů in vitro, v klinice je dopad modifikován řadou farmakogenetických vlivů ovlivňujících jak dostupnost, tak bioaktivaci klopidogrelu. Akceptovat výsledek jediné randomizované studie COGENT by sice bylo pohodlné a udělalo by tečku za problémem, nicméně proti této studii je mnoho námitek a studie dává více otázek než odpovědí. Novým problémem je výrazné podezření na interakci IPP s druhou složkou duální léčby – s kyselinou acetylsalicylovou. Zde máme solidní teoretické zázemí, pro praxi bude nutno vyčkat na potvrzení závěrů retrospektivních analýz studií prospektivní. Pokud se jen trochu zamyslíme nad nastíněnými otázkami, pak doufáme, že ustoupíme od zavedené praxe rutinní plošné komedikace duální protidestičkové léčby s inhibitory protidestičkové léčby jak se s ní setkáváme na řadě pracovišť. Minimálně pro nemocné s vysokým rizikem trombózy a s nízkým rizikem krvácení se jeví takový postup jako neopodstatněný a hazardní. Navíc se jedná o postup s možnými trestně-právními důsledky při nerespektování platných varování a schválených podmínek použití přípravku (uvedených v SPC).

Literatura

- Slanar O, Drazdák M, Babiřová K, et al. Genotypizace isoenzymů CYP2D6 a CYP2C19. *Cas Lek Cesk*. 2007; 146(9): 708–711.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2999–3054.
- Cuisset T, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 22; 54(13): 1149–1153.
- Siller-Matula JM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009; 157(1): 148.e1–5.
- Sibbing D, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2009; 101(4): 714–719.
- Liu TJ, et al. Drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(3): 275–289.
- Yamane K, Kato Y, Tazaki J, et al. Effects of PPIs and an H₂ blocker on the antiplatelet function of clopidogrel in Japanese patients under dual antiplatelet therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19(6): 559–569.
- Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89(1): 65–74.
- Parri MS, Gianetti J, Dushpanova A, et al. Pantoprazole significantly interferes with antiplatelet effect of clopidogrel: Results of a pilot randomized trial. *Int J Cardiol*. 2012 Jun 22.
- Huang B, Huang Y, Li Y, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*. 2012; 43(3): 212–224.
- Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009; 374(9694): 989–997.
- Allen C, Dunn SP, Macaulay TE, Mukherjee D. Clopidogrel-proton pump inhibitor interaction: a primer for clinicians. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010; 10(1): 66–72.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF and COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(20): 1909–1917.

- Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006; 37(8): 2153–2158.
- Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2012 Mar 29.
- Aradi D, Kuliczkowski W, Atar D, Serebruany VL. Inter-patient variability and impact of proton pump inhibitors on platelet reactivity after prasugrel. *Thromb Haemost*. 2012; 107(2): 338–345.
- Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET sub-study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(18): 1456–1462.
- Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial. *Circulation*. 2012; 125(8): 978–986.
- Wichliński L, Jankowski A, Krzyśko K. Bioavailability of acetylsalicylic acid. *Acta Pol Pharm*. 1978; 35(1): 99–106.
- Ayub S, Ali SA. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution of aspirin tablets. *J Pak Med Assoc*. 1979; 29(5): 91–92.
- Sugimoto M, Shirai N, Nishino M, et al. Rabeprazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intragastric acidity significantly more than rabeprazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype.
- Pedersen AK, FitzGerald GA. Preparation and analysis of deuterium-labeled aspirin: application to pharmacokinetic studies. *J Pharm Sci*. 1985; 74(2): 188–192.
- Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(8): 509–533.
- Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med*. 1984; 311(19): 1206–1211.
- Williams FM. Clinical significance of esterases in man. *Clinical Pharmacokinetics*. 1985; 10(5): 392–403.
- Pulcinelli FM, Biasucci L M, Riondino S, et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A₂ production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *European Heart Journal*. 2009; 30(10): 1279–1286.
- Peace A, McCall M, Tedesco T, et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 8(10): 2323–2325.
- Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(7): 1258–1263.
- Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006; 44(7): 297–302.
- Charlot M, Grove EL, Hansen PR, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 2011; 342: d2690.
- Thomas MR, Storey RF. Optimal management of antiplatelet therapy and proton pump inhibition following percutaneous coronary intervention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2012; 14(1): 24–38.
- Xu XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, et al. Suppression of inducible cyclooxygenase-2 gene transcription by aspirin and salicylate. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 5292–5297.

Článek přijat redakcí: 29. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 3. 1. 2013

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha
II. interní kardiologicko-angiologická klinika
1. LF UK, Ruská 87, 110 00 Praha 5
jbultas@lf1.cuni.cz